Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2110273 C 2002/02/12

(11)(21) 2 110 273

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1992/05/29
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1992/12/10
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/02/12
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1993/11/29
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1992/000482
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1992/021663
(30) Priorité/Priority: 1991/05/31 (91/06583) FR

(51) Cl.Int.^{5}/Int.Cl.^{5} C07D 235/18, A61K 31/675, A61K 31/535, A61K 31/495, A61K 31/445, A61K 31/415, A61K 7/40, C07D 413/12, C07F 9/547, C07D 403/12, C07D 401/12

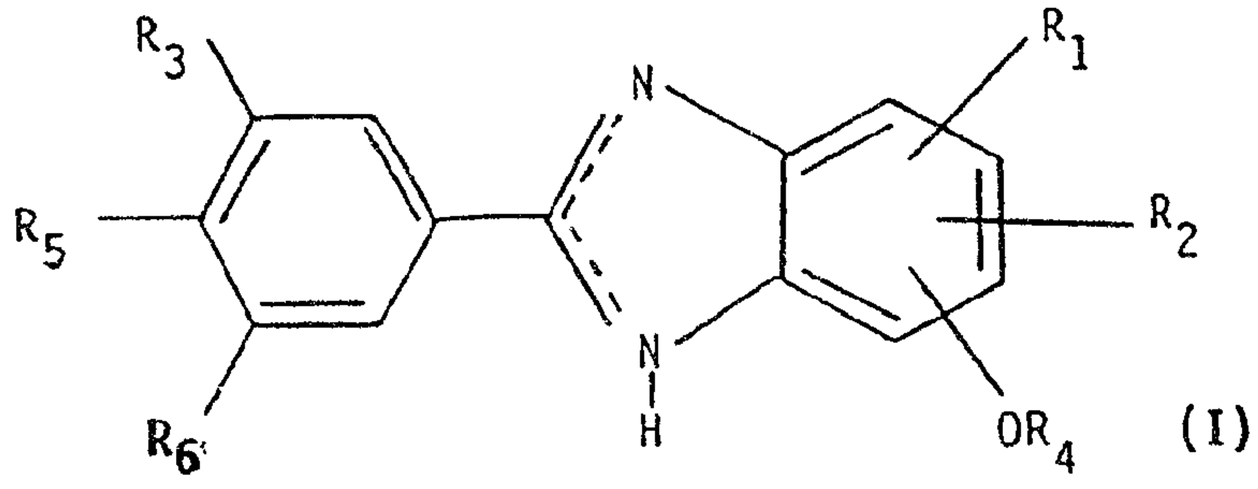
(72) Inventeurs/Inventors:
Cavey, Daniel, FR;
Rocher, Jean-Philippe, FR

(73) Propriétaire/Owner:
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDERMA), FR

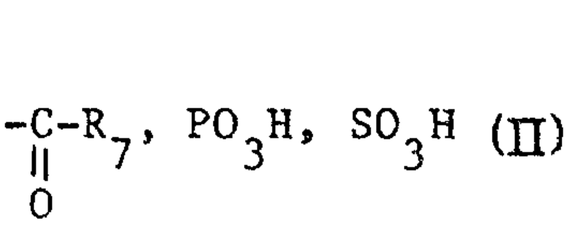
(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION DANS LES DOMAINES THERAPEUTIQUE ET COSMETIQUE

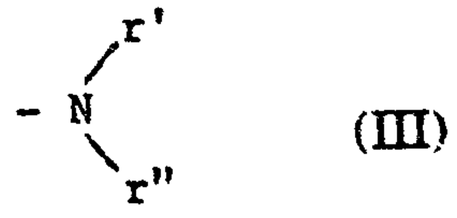
(54) Title: BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION PROCESS AND THEIR USE IN THE FIELDS OF THERAPEUTICS AND COSMETICS



(I)



(II)



(III)

(57) Abrégé/Abstract:
Dérivés du benzimidazole. Ces dérivés répandent à la formule générale: (I), dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_4, un radical fluoroalkyle inférieur ou un atome d'halogène, R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un halogène, un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical benzyle ou un radical (II), ou un reste d'acide aminé, R_7 représente un radical alkyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical -$(CH_2)_n$-COOH, n = 1 à 6, ou le radical (111), r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou r' et r'' pris ensemble forment avec l'atome d'azote, un hétérocyle à 5 ou 6 chaînons éventuellement interrompus par un hétéroatome, R_5 et R_6, différents, représentent le radical OR_8 ou un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié au noyau phényle par un carbone tertiaire; R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle ayant de 2 à 7 atomes de carbone, un radical benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou le radical benzoyle, et les sels desdits composés obtenus par addition d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable. Utilisation en thérapeutique, en particulier à l'égard des états inflammatoires et/ou immunoallergiques et en cosmétique dans l'hygiène corporelle et capillaire.

PCT ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 :
C07D 235/18, C07F 9/6506
A61K 31/415, 7/40

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 92/21663

(43) Date de publication internationale: 10 décembre 1992 (10.12.92)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00482

(22) Date de dépôt international: 29 mai 1992 (29.05.92)

(30) Données relatives à la priorité:
91/06583 31 mai 1991 (31.05.91) FR

(71) Déposant *(pour tous les Etats désignés sauf US):* CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHES DERMATOLOGIQUES GALDERMA (CIRD GALDERMA) [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(US seulement) :* ROCHER, Jean-Philippe [FR/FR]; 21, rue Maryse-Bastier, F-74240 Gaillard (FR). CAVEY, Daniel [FR/FR]; 1089, chemin de Peyrebelle, F-06560 Valbonne (FR).

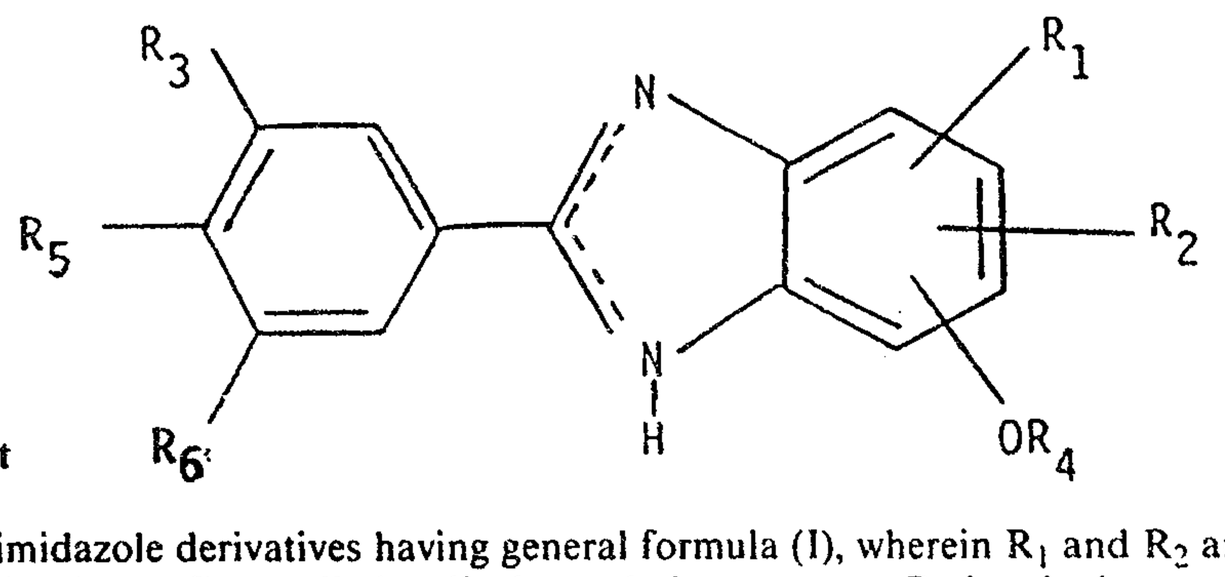
(74) Mandataire: STALLA-BOURDILLON, Bernard; Cabinet Nony & Cie, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).

(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.

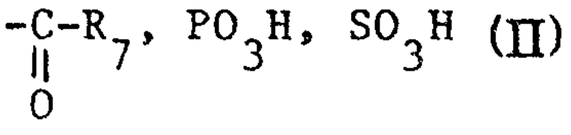
Publiée
Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: BENZIMIDAZOLE-DERIVED COMPOUNDS, METHOD FOR PREPARING SAME, AND THERAPEUTICAL AND COSMETIC USES THEREOF

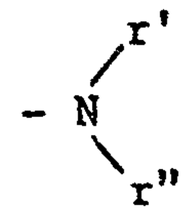
(54) Titre: COMPOSES DERIVES DE BENZIMIDAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION DANS LES DOMAINES THERAPEUTIQUE ET COSMETIQUE



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract

Benzimidazole derivatives having general formula (I), wherein R_1 and R_2 are a hydrogen atom, a lower alkyl radical, an OR_4 radical, a lower fluoroalkyl radical or a halogen atom; R_3 is a hydrogen atom, a lower alkyl radical, a halogen, a hydroxyl or a lower alkoxy radical having 1-6 carbon atoms; R_4 is a hydrogen atom, a lower alkyl radical, a benzyl radical or a (II) radical, PO_3H, SO_3H or an aminoacid residue; R_7 is a lower alkyl radical, a lower alkoxy radical having 1-6 carbon atoms, a $-(CH_2)_n-COOH$ radical where n = 1-6, or the radical (III), where r' and r'' are a hydrogen atom or a lower alkyl radical, or form, together with the nitrogen atom, a 5 or 6-membered heterocyclic ring optionally interrupted by a heteroatom; R_5 and R_6 are different and represent the OR_8 radical or a mono or polycyclic cycloalkyl radical having 5-12 carbon atoms bound to the phenyl core by a tertiary carbon; R_8 is a hydrogen atom, a lower alkyl radical, an acyl radical having 2-7 carbon atoms, a benzyl radical optionally substituted by one or more halogen atoms, or a benzoyl radical; and salts of said compounds obtained by adding a pharmaceutically acceptable acid or base. Said compounds may be used therapeutically, in particular in relation to inflammatory and/or immunoallergic conditions, and cosmetically to provide body and hair care.

(57) Abrégé Dérivés du benzimidazole. Ces dérivés répondent à la formule générale: (I), dans laquelle R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_4, un radical fluoroalkyle inférieur ou un atome d'halogène, R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un halogène, un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical benzyle ou un radical (II), PO_3H, SO_3H ou un reste d'acide aminé, R_7 représente un radical alkyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical $-(CH_2)_n-COOH$, n = 1 à 6, ou le radical (III), r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou r' et r'' pris ensemble forment avec l'atome d'azote, un hétérocyle à 5 ou 6 chaînons éventuellement interrompus par un hétéroatome, R_5 et R_6, différents, représentent le radical OR_8 ou un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié au noyau phényle par un carbone tertiaire; R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle ayant de 2 à 7 atomes de carbone, un radical benzyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou le radical benzoyle, et les sels desdits composés obtenus par addition d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable. Utilisation en thérapeutique, en particulier à l'égard des états inflammatoires et/ou immunoallergiques et en cosmétique dans l'hygiène corporelle et capillaire.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse			SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LI	Liechtenstein	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MC	Monaco		
ES	Espagne	MG	Madagascar		

Composés dérivés de benzimidazole, leur procédé de préparation et leur utilisation dans les domaines thérapeutique et cosmétique

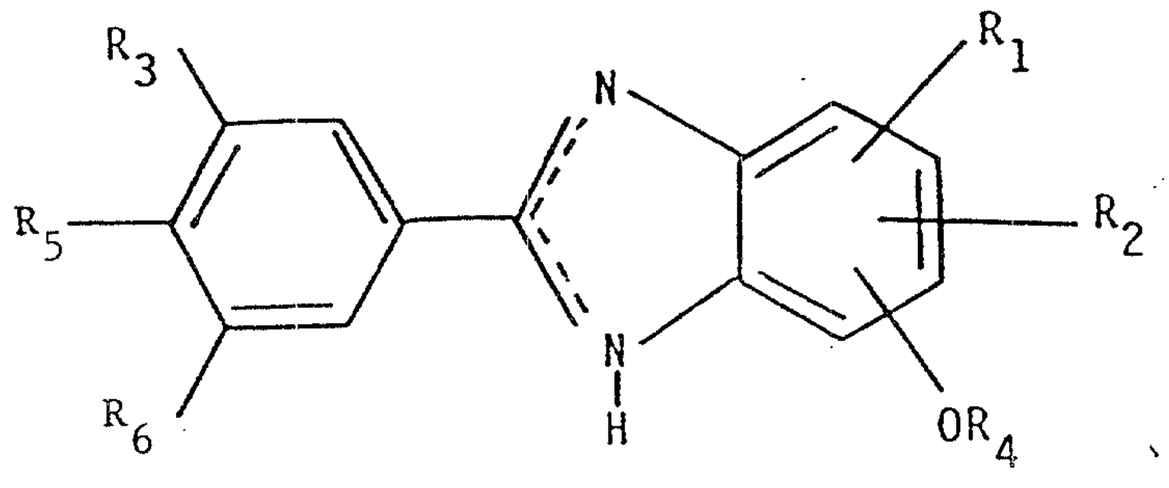
La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés du benzimidazole, leur procédé de préparation et leur utilisation dans les domaines thérapeutique et cosmétique.

Ces nouveaux dérivés du benzimidazole se sont avérés présenter en médecine humaine ou vétérinaire une bonne activité à l'égard des états inflammatoires et/ou immunoallergiques.

En cosmétique, ces nouveaux dérivés du benzimidazole constituent des substances particulièrement intéressantes dans l'hygiène corporelle et capillaire.

L'état de la technique concernant les dérivés du benzimidazole est essentiellement représenté par la demande de brevet français n° 85 13747 (2.570.377) qui décrit certains dérivés du benzimidazole présentant un profil biologique les apparentant aux composés connus sous la dénomination de "rétinoïde" et ayant une activité renforcée dans le traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération).

Les dérivés du benzimidazole selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante :



(I)

dans laquelle :

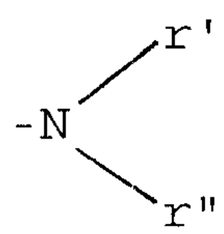
R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_4, un radical fluoroalkyle inférieur ou un atome d'halogène,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un halogène, un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical benzyle, ou un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R_7$, PO_3H,

SO_3H ou un reste d'acide aminé,

R_7 représente un radical alkyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical $-(CH_2)_n-COOH$, n = 1 à 6, ou le radical



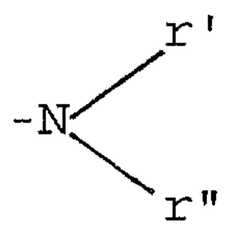
r' et r" représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou r' et r" pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons interrompus par un atome d'oxygène ou d'azote, ou un hétérocycle à 6 chaînons interrompus par un atome d'azote en position 4, ce dernier étant substitué par un radical alkyle inférieur,

R_5 et R_6, différents, représentent le radical OR_8 ou un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié directement au noyau phényle par un carbone tertiaire, ledit carbone tertiaire comportant éventuellement un radical méthyle en position 1 dudit radical cycloalkyle,

R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle ayant de 2 à 7 atomes de carbone, un radical benzyle, un radical benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical benzoyle,

et les sels desdits composés obtenus par addition d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable.

Selon l'invention, les sels sont obtenus par addition d'une base lorsque R_4 représente SO_3H, PO_3H, ou $-CO(CH_2)_n-COOH$. Ces sels peuvent également être obtenus par addition d'un acide lorsque R_5 représente le radical



r' et r" pris ensemble formant un hétérocycle basique.

Il est également possible de former des sels par addition d'un acide sur les atomes d'azote du noyau benzimidazole.

Par radical alkyle inférieur, on doit entendre un radical linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, 1-méthylpropyle, 1-éthylpropyle, tertiobutyle, 1,1-diméthylpropyle et 1-méthyl 1-éthylpropyle.

Par radical fluoroalkyle inférieur, on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes de fluor tel que le radical trifluorométhyle.

L'atome d'halogène est selon l'invention de préférence un atome de chlore, brome ou fluor.

Par radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on doit entendre notamment un radical méthoxy, éthoxy, isopropoxy ou butoxy.

Par radical cycloalkyle mono ou polycyclique, ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié au noyau phényle par un carbone tertiaire, on doit entendre notamment les radicaux 1-adamantyle ou 1-méthylcyclohexyle.

Par radical acyle, ayant de 2 à 7 atomes de carbone, on doit entendre notamment, les radicaux acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle ou pivalyle.

Lorsque r' et r" pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino, ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle inférieur.

Par reste d'acide aminé, on doit entendre plus particulièrement les restes dérivant de lysine, de glycine ou de l'acide aspartique, ceux-ci étant liés au noyau benzénique par l'intermédiaire d'une fonction ester.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus, on peut notamment citer les suivants :

4-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-(1-méthylcyclohexyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-benzyloxy-4-(1-adamantyl)phényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-hydroxy-4-(1-adamantyl)phényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxy-5-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] benzimidazole,

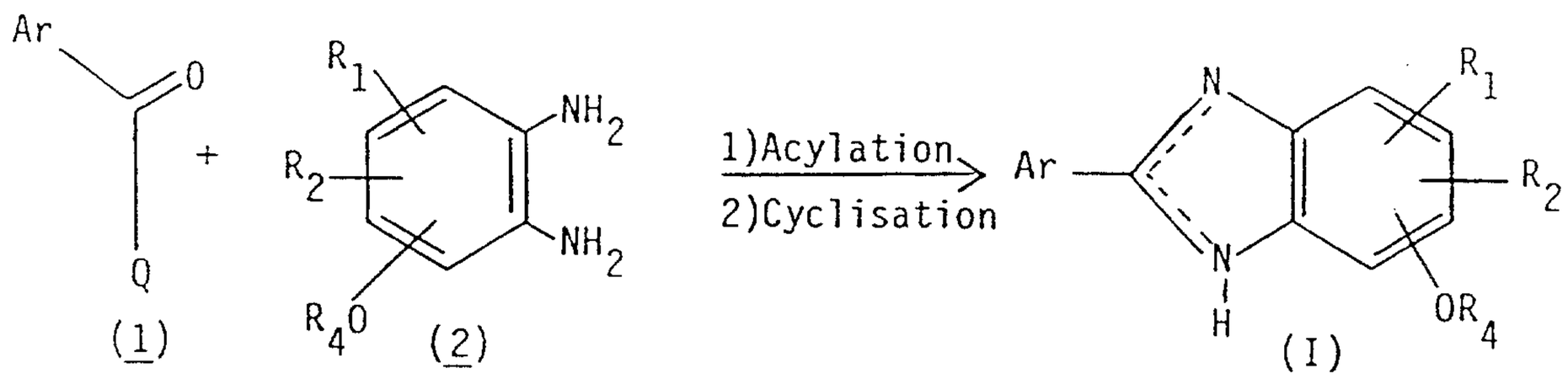
5-acétoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-acétoxyphényl] benzimidazole,
5-acétoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole.

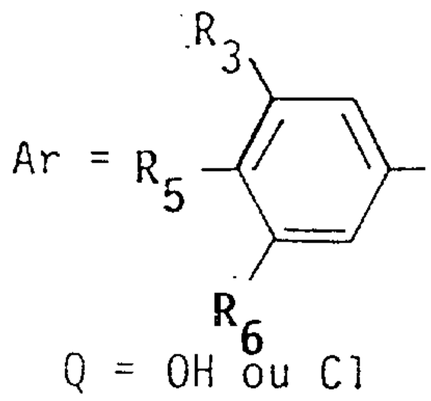
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I).

Diverses méthodes de synthèse permettent d'accéder aux composés de formule (I) mais l'on préfère selon l'invention utiliser les méthodes suivantes :

Selon la première méthode, on réalise la condensation d'un dérivé d'acide carboxylique aromatique de formule (1) sur une orthodiamine aromatique de formule (2) suivant le schéma (A) réactionnel ci-dessous :

Schéma A





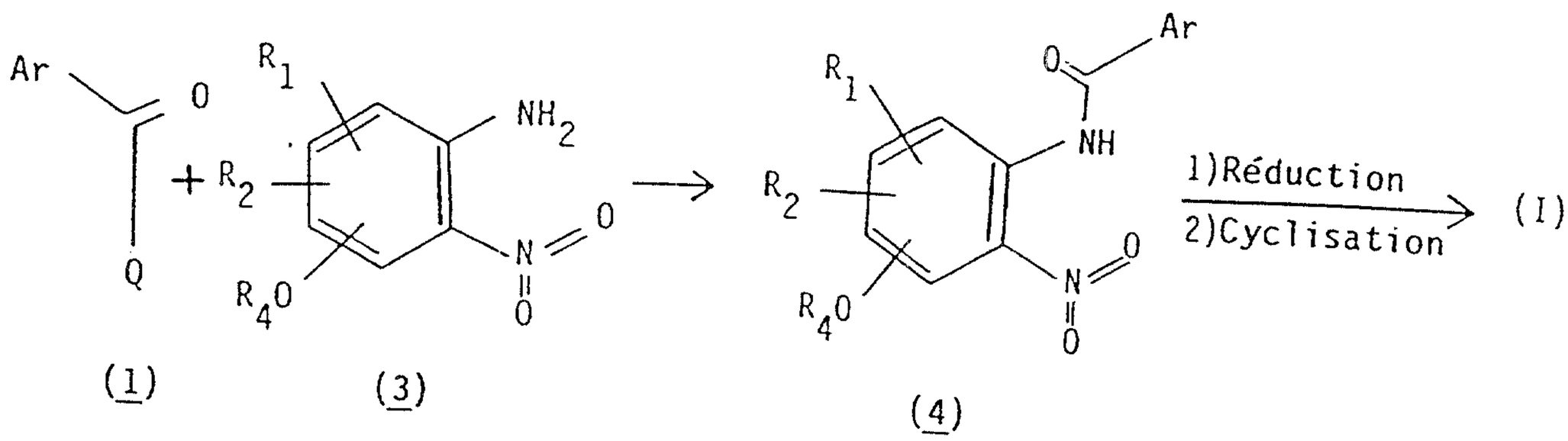
La réaction d'acylation est réalisée de manière classique en utilisant le composé de formule (1) sous forme de chlorure d'acide en présence d'une amine tertiaire dans le THF.

La réaction de cyclisation est effectuée par chauffage à reflux sous atmosphère d'azote du mélange réactionnel en présence d'un solvant aromatique tel que le toluène ou le xylène en utilisant un réactif tel que l'acide paratoluène sulfonique ou l'oxychlorure de phosphore.

Selon une seconde méthode plus particulièrement préférée, on fait réagir, dans un premier temps, un dérivé d'acide carboxylique aromatique de

formule (1) qui est solubilisé dans le dichlorométhane ou dans le toluène sur une orthonitroaniline de formule (3) dans la pyridine à la température de reflux du solvant présentant le point d'ébullition le plus faible (40 à 100°C). Le composé intermédiaire obtenu (4) est alors soumis à une réduction par hydrogénation catalytique (Palladium sur charbon à 5 %) ou en utilisant un sel métallique tel que le chlorure d'étain dans le THF puis à une cyclisation comme indiqué précédemment pour la méthode selon le schéma A.

Schéma B



Lorsque les substituants de la partie aromatique et/ou de la partie hétérocylique du composé de formule (I) sont des fonctions hydroxyles, une protection préalable de cette fonction doit être réalisée sous forme d'ester, de dérivé alcoxy ou benzyloxy. Dans ces cas, après la réaction de cyclisation, une étape supplémentaire de déprotection est nécessaire. Elle peut s'effectuer par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur au palladium dans le cas d'un substituant benzylique, par un acide de Lewis tel que $AlCl_3$, BBr_3 ou par le chlorhydrate de pyridine dans le cas d'un substituant alkyle ou benzyle, par saponification si la fonction phénolique est protégée sous forme d'ester. Les méthodes de déprotection catalysées par les métaux de transition comme le palladium ou le rhodium peuvent également être utilisées.

Les fonctions hydroxyles peuvent être transformées en esters, esters carbamiques, esters sulfoniques, esters phosphoniques, ou alkylées suivant des procédés classiques ; ces analogues correspondent aux différentes significations données au radical R_4.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament, les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus.

Les composés selon l'invention présentent en particulier une bonne activité dans les tests :

a) d'inhibition de l'inflammation (oedème de l'oreille) induite par l'application topique d'acide arachidonique chez la souris,

b) d'inhibition de l'allergie de contact (oedème de l'oreille) induite par l'application topique d'oxazolone chez la souris.

Ces tests sont respectivement admis comme mesure d'activité anti-inflammatoire et d'activité anti-inflammatoire immuno-dépendante.

Les composés selon l'invention trouvent tout particulièrement une application en médecine humaine ou vétérinaire pour la préparation de médicaments destinés au traitement ou à la prévention des états inflammatoires et/ou immuno-allergiques.

Ces médicaments conviennent particulièrement pour traiter les dermatites atopiques, les dermites séborrhéïques, les dermites dues à des irritants , les névrodermites, les eczémas d'origines diverses, l'érythème fessier du nourrisson, les érythroses faciales, l'acné rosacée, les ichtyoses, les psoriasis, le lichen plan, les prurigos, les piqûres d'insectes.

Ils peuvent être également utilisés dans les cas d'arthrite, de synovite, de tendinite, d'entorse et dans tous les états inflammatoires post traumatologiques ou rhumatologiques.

Ils peuvent aussi être indiqués dans le cas d'inflammation de la sphère ORL (rhinites), d'inflammation ophtalmique (conjonctivites ou eczéma des paupières par exemple), et d'inflammation des muqueuses (gingivites, stomatites, vulvites, etc...).

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés, à titre de médicaments, comme adjuvants du traitement étiologique des dermatoses inflammatoires d'origine infectieuse ou parasitaire et comme adjuvant du traitement anti-acnéique.

Les composés selon l'invention trouvent également une application dans l'hygiène corporelle et capillaire et dans la prévention (photoprotection) et le traitement des érythèmes solaires, dans la prévention des inflammations cutanées photoinduites (éventuellement en association avec d'autres photoprotecteurs) ou encore dans la protection de la peau contre les solvants ou les irritants primaires. Les compositions selon l'invention peuvent également être utilisées sous la forme de crème anti-irritante pour peaux sensibles.

La présente invention a donc également pour objet de nouvelles compositions médicamenteuses destinées notamment au traitement des affections susmentionnées caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un support pharmaceutiquement acceptable au moins un composé de formule (I).

L'administration peut-être effectuée par voie entérale, parentérale ou locale (topique: peau ou muqueuse ou oculaire).

Par voie entérale ou parentérale, les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière de 0,01 à 100 mg/kg de poids corporel.

Les compositions par voie orale peuvent se présenter par exemple sous la forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés ou d'émulsions ou encore de microsphères, de nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, permettant une libération contrôlée du principe actif. Les compositions selon l'invention se présentent sous une forme appropriée pour une application topique.

Les compositions par voie locale contiennent généralement entre 0,005% et 10% en poids de composé de formule (I) selon l'invention.

Les compcsitions par voie topique se présentent notamment sous la forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de pâtes gingivales, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays, de shampooing, de lotions lavantes ou encore de suspensions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, de patches polymériques ou d'hydrogels per-

mettant une libération contrôlée du principe actif. Les compositions administrées par voie oculaire sont principalement des collyres.

Les compositions administrées par voie nasale peuvent se présenter principalement sous forme d'aérosols.

La présente invention a également pour objet une nouvelle composition cosmétique destinée à prévenir ou corriger l'aspect inesthétique de la peau provoqué par les états inflammatoires et caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétiquement approprié au moins un composé de formule (I). Les compositions cosmétiques selon l'invention contiennent généralement de 0,001 à 5% en poids de composé de formule (I) par rapport au poids total de la composition.

Les compositions cosmétiques se présentent sous la même forme que les compositions pharmaceutiques pour la voie topique.

Toutes ces formes pharmaceutiques ou cosmétiques sont préparées selon les méthodes usuelles.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacologiquement ou cosmétiquement actifs et notamment : des agents hydratants comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée, des vitamines telles que la vitamine A, E ou F ou leurs dérivés, des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthyl-cystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés, la tioxolone, des agents anti-acnéiques tels que l'acide rétinoïque et ses dérivés ou l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtoïque et ses analogues, des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines, les antifongiques tels que les polyméthylène -4,5 isothiazolinones ou les dérivés de pyrithione, des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil*" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxyde-1,1), le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidinedione-2,4) et l'iodure d'oxapropanium, d'autres agents anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le N-benzylphényl-α-acétoxy acétamide, les dérivés d'acides gras polyinsaturés tels que l'acide eicosa-(5,8,11)-triynoïque et l'acide eicosa (5,8,11,14)-tétraynoïque, leurs esters et leurs amides, les antihistaminiques tels que la prométhazine ou la cinnarizine, les antiprurigineux tels que l'acide palmitoyl-collagénique, les agents antipsoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés, ou des agents photoprotecteurs tels que filtres UVA et UVB.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UVA et UVB, des antioxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

EXEMPLES DE PREPARATION

EXEMPLE 1 : 4-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole

a) 2-benzyloxy-6-nitro aniline

Dans un ballon, on introduit 6,16 g (40 mM) de 2-amino-3-nitrophénol, 60 ml de diméthylformamide et 6,62 g (48 mM) de

* (marque de commerce)

carbonate di-potassique. Puis on ajoute, goutte à goutte, 4,75 ml (40 mM) de bromure de benzyle et le mélange réactionnel est porté à 80°C. Après avoir agité sous atmosphère inerte pendant 1,5 heures, le milieu est jeté dans de l'eau glacée puis extrait par 200 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée par décantation et après un lavage avec une solution saturée de chlorure de sodium, elle est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le produit est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle 10 % et hexane 90 %) pour conduire à 8,8 g (90 %) du composé attendu sous forme d'une huile orangée.

b) 6-amino-2-benzyloxy aniline

Dans un ballon, sous atmosphère inerte, on introduit 7,32 g (30 mM) du produit précédent, 70 ml d'éthanol et 28,44 g (150 mM) de dichlorure d'étain. Après addition de 4,5 ml d'acide chlorhydrique concentré, le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Puis le milieu est refroidi et on ajoute 150 ml d'acétate d'éthyle puis 20 ml d'une solution de soude à 40 % et 100 ml d'eau. Le produit est extrait par l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution saline et enfin séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec, on obtient 5 g (77 %) d'une huile orangée qui cristallise et qui est utilisée telle quelle. F = 68°C.

c) Ester méthylique de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy benzoïque

Dans un tricol de 1000 ml maintenu sous azote et muni d'un agitateur magnétique, on introduit 28,6 g (100 mM) de l'ester méthylique de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-hydroxy benzoïque, 41,4 g (300 mM) de carbonate di-potassique et 300 ml de méthyléthylcétone. On ajoute ensuite au mélange porté au reflux, 13,06 ml (110 mM) de bromure de benzyle. Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 4 heures. Après avoir refroidi, la suspension est filtrée et le précipité est lavé à l'acétone. Le filtrat est ensuite évaporé à sec et on obtient 39,8 g d'une huile qui cristallise. Ce produit est utilisé tel que pour la suite de la synthèse. F = 126-128°C.

d) Acide 3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy benzoïque

Le composé préparé précédemment est dissous dans 400 ml de butanol-1 et, après addition de 16,8 g (300 mM) de pastilles de potasse, le

mélange est porté à reflux pendant 45 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec, puis repris par 300 ml d'eau et acidifié avec 60 ml d'acide chlorhydrique 5N. Le précipité est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau, puis séché. On obtient 35,5 g (98,1 %) d'acide 3-(1-adamantyl) -4-benzyloxy benzoïque de point de fusion F = 251-253°C.

e) Chlorure de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy benzoïque

Dans un ballon, on introduit 13,7 g (38 mM) de l'acide obtenu ci-dessus et 140 ml de toluène et 0,1 ml de diméthylformamide. On chauffe à 80°C et on ajoute, goutte à goutte, au mélange 3 ml (41,8 mM) de chlorure de thionyle, puis on chauffe à reflux jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. On évapore à sec et on obtient ainsi 14,4 g de chlorure de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy benzoïque que l'on utilise tel quel pour la synthèse suivante.

f) 2-benzyloxy-6-amino N-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxybenzoyl aniline

Dans un ballon, on introduit 4,06 g (19 mM) de 6-amino-2-benzyloxy aniline, 2,64 ml (19 mM) de triéthylamine et 30 ml de THF sec. On refroidit à 4°C et on ajoute, goutte à goutte, 7,22 g (19 mM) de chlorure d'acide précédent et solubilisé dans 60 ml de tétrahydrofuranne (THF) sec. On agite ensuite à 20°C pendant 12 heures, puis on jette le milieu réactionnel dans l'eau et après extraction par l'acétate d'éthyle, la phase organique est décantée, lavée avec une solution saline et évaporée après séchage sur sulfate de magnésium. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle 20 % et hexane 80 %) pour conduire à 7,1 g (67 %) de 2-benzyloxy-6-amino-N-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxybenzoyl] aniline. F = 80-82°C.

g) 4-benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl]benzimidazole

Dans un ballon, 6,98 g (12,5 mM) d'amide obtenu ci-dessus sont mis en suspension dans 60 ml de toluène et le milieu est chauffé à 80°C. Puis on ajoute à goutte à goutte 2,32 ml (25 mM) d'oxychlorure de phosphore. Le mélange est agité à 100°C pendant 1 heure, puis refroidi. Après addition de 50 ml d'hexane, le précipité qui s'est formé est filtré et lavé à l'éther. Le produit est passé sous forme de base dans le tétrahydrofuranne (THF) par addition d'une solution aqueuse de soude à 45 %. Après agitation, la

FEUILLE DE REMPLACEMENT

solution est extraite par l'acétate d'éthyle, puis la phase organique est décantée, séchée et évaporée à sec. Par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle 40 % et hexane 60 %) on obtient 4,3 g (63 %) de produit attendu. F = 109-111°C.

h) 4-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole

Dans le réacteur d'un autoclave, on introduit 4,1 g (7,6 mM) de l'éther benzylique obtenu ci-dessus et 450 ml d'un mélange d'acide acétique 50 % et de dioxanne 50 %. A cette solution, on ajoute 346,4 mg de palladium sur charbon à 10 % et après avoir purgé le réacteur par de l'azote, l'hydrogène est introduit jusqu'à une pression de 7 bars. Le mélange est agité à 60°C pendant 2 heures. Puis le milieu est refroidi et filtré sur célite*. Après rinçage de la célite au THF, le filtrat est évaporé à sec. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : THF 30 % et hexane 70 %) et recristallisation dans un mélange éthanol-eau, on obtient 1,2 g (44 % de 4-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole. F = 307-309°C.

EXEMPLE 2 : 5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole

A - Procédé A

a) 4-méthoxy-2-nitro N-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyl]aniline

Dans un ballon, on introduit 5,38 g (32 mM) de 2-nitro-4-méthoxyaniline et 50 ml de pyridine. Puis on ajoute goutte à goutte 9,7 g (32 mM) de chlorure de l'acide 3-(1-adamantyl)-4-méthoxy benzoïque solubilisé dans 100 ml de dichlorométhane. En fin d'addition, le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après avoir refroidi, on ajoute 100 ml d'hexane et le précipité obtenu est récupéré par filtration et lavé par un mélange d'éther 10 % et d'hexane 90 % puis par de l'eau. Après séchage, on obtient 12,5 g (89 %) de produit attendu. F = 208-210°C.

b) 4-méthoxy-2-amino N-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzoyl]aniline

Dans un ballon, on introduit 11,3 g (25,9 mM) de dérivé nitré préparé ci-dessus, 110 ml d'éthanol et 26,5 g (140 mM) de dichlorure d'étain. Le milieu est porté à reflux pendant 2 heures, puis évaporé à sec. Le résidu est repris par 200 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau et 20 ml

* (marque de commerce)

de soude à 40%. La phase organique est décantée, lavée par une solution aqueuse saturée de carbonate di-sodique et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation à sec et lavage du résidu par un mélange d'éther 10 % et d'hexane 90 %, on obtient 6,6 g (62 %) de produit correspondant qui est utilisé tel quel pour la suite de la synthèse. F = 211-213°C.

c) 5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole

De manière analogue à l'exemple 1(g), à partir de 6,49 g d'amide précédent, on obtient, après lavage du produit brut à l'éther, 5,8 g (93%) de 5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole de point de fusion F = 148-150°C.

d) 5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole

Dans un ballon muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une circulation d'azote, on introduit 5,5 g (14,2 mM) du produit préparé en (c) et 25 g de chlorhydrate de pyridine. Le milieu réactionnel est chauffé à 200°C pendant 3 heures. Après avoir refroidi, le mélange est jeté dans l'eau et après neutralisation par de la lessive de soude, le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'eau. Le produit est chromatographié sur colonne de silice (éluant : THF 60 % et hexane 40 %) puis recristallisé dans le dioxanne, on obtient 1,4 g (27 %) de 5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole. F = 241-243°C.

B - Procédé B

3,5 g (6,48 mM) du dérivé obtenu ci-après à l'exemple 13, sont hydrogénés dans les conditions décrites à l'exemple 4, pour conduire après le même traitement, à 1,49 g (64 %) de 5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole, de point de fusion 240-245°C.

EXEMPLE 3

2110273

5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole

a) 2-Nitro-4-benzyloxyaniline

28,87 g (187,5 mM) de 2-Nitro-4-hydroxyaniline dans 600 ml de méthyléthylcétone (MEC) sont traités par 77,6 g de carbonate de potassium et 22,3 ml (187,5 mM) de bromure de benzyle. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h, puis est évaporé à sec. Le résidu d'évaporation est trituré dans l'hexane, est filtré et séché sous vide. On isole ainsi 40 g (88,9%) du dérivé attendu, de point de fusion 106°C.

b) 2-Amino-4-benzyloxyaniline

48,8 g du dérivé nitré obtenu à l'exemple 3(a) sont placés dans 300 ml d'éthanol à 95%. On ajoute à cette solution 16 ml d'hydroxyde de sodium à 20% dans l'eau. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux, puis on ajoute 52,3 g (800 mM) de zinc en poudre. La réaction est chauffée à reflux 4 h. On ajoute 1,8 g de hydrosulfite de sodium, puis filtre à chaud et évapore à sec. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur silice dans l'éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (70:30) pour conduire à 15,7 g (36,7%) du dérivé attendu, de point de fusion 184°C.

c) Bichlorhydrate de 2-Amino-4-benzyloxyaniline

A une solution de 73,2 g (300 mM) du dérivé ~~nitré~~ aminé obtenu à l'exemple ~~2(a)~~ 3(b) dans 900 ml de méthanol, on ajoute 7,5 g de nickel, puis chauffe le mélange à reflux et ajoute alors 84,4 ml d'hydrate d'hydrazine. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous agitation pendant 1 h. 30. Après évaporation à sec, le résidu est repris par 300 ml de THF et acidifié par 64 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré, rincé avec du THF et séché sous vide pour conduire à 55,5 g (64,5%) du dérivé attendu, de point de fusion 234°C.

d) 4-Benzyloxy-2-amino N-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenz~~amide~~oyl]aniline

6,41 g (20 mM) du chlorure de l'acide 3-(1-Adamantyl)-4-méthoxybenzoïque obtenu selon les conditions décrites pour la préparation de 1(e), sont mis en solution dans 60 ml de THF sec et sont ajoutés goutte-à-goutte à une solution constituée par 4,28 g (20 mM) de l'amine obtenue à l'exemple 3~~(b)~~(c). La réaction est laissée sous agitation à température ambiante une nuit. Après le même traitement qu'à l'exemple 1(f) suivi d'une chromatographie sur silice dans

FEUILLE DE REMPLACEMENT

le mélange acétate d'éthyle/hexane (40:60), on isole 7,2 g (74,7%) du dérivé attendu, de point de fusion 185°C.

e) 5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole

5,78 g (12 mM) de l'amide obtenue à l'exemple 3(d) sont placés dans 60 ml de toluène et sont traités par 1,12 ml (12 mM) d'oxychlorure de phosphore, dans les conditions décrites à l'exemple 1(g) pour conduire, après le même traitement, chromatographie sur silice dans l'éluant dichlorométhane/méthanol (99:1) et trituration dans l'éther, à 4,6 g (82,7%) du dérivé attendu, sous forme de produit solide beige.

RMN^{1}H : δ ppm(CDCl3) : 1,65(6H,t,adamantyle) ; 1,93(9H,s,adamantyle) ; 3,82(3H,s,OCH3); 5,01(2H,s,Bn); 6,85-6,94(2H,m,Ar) ; 7,10-7,42(7H,m,Ar) ; 7,86-7,91(2H,d,Ar) ; 11,29(1H,NH).

EXEMPLE 4

5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole

4,64 g (10 mM) du dérivé obtenu à l'exemple 3, sont placés dans 300 ml d'acide acétique et 300 ml de dioxanne, puis sont hydrogrénés à 60°C, sous une pression d'hydrogène de 7 bars pendant 3 h en présence de 0,93 g de palladium sur charbon (10%). Le milieu réactionnel est filtré sur célite,* et évaporé à sec. Le résidu d'évaporation est lavé à l'éther et recristallisé dans du dioxanne, puis décoloré à chaud par du charbon noir animal. On isole 2,6 g du dérivé attendu, de point de fusion 229,8°C.

EXEMPLE 5

5-Benzyloxy-2-[3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxyphényl]benzimidazole

a) Acide 3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxybenzoïque

17,48 g (65 mM) de 2-(1-méthylcyclohexyl)-4-bromophenol sont placés dans 200 ml de MEC et sont traités par 27 g (195 mM) de carbonate de potassium. On ajoute ensuite au mélange porté à reflux, 8,5 g (71,5 mM) de bromure de benzyle et continue à chauffer à reflux pendant 4 h. Le mélange réactionnel est filtré. Après évaporation du filtrat, le résidu est chromatographié sur silice dans l'hexane pour conduire à 16,4 g (70,4%) de l'acide 3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxybromobenzoïque, sous forme d'huile incolore.

* (marque de commerce)

Une solution de 16,15 g (45 mM) de ce dérivé bromé, dans 80 ml de THF sec, est ajoutée goutte-à-goutte dans un tricol, sous azote, contenant 1,2 g (49,5 mM) de magnésium, ainsi qu'un cristal d'iode. Un léger reflux est maintenu pendant l'addition, puis 1 h après la fin de l'addition. Le mélange réactionnel est refroidi à -40°C puis est soumis à un bullage de gaz carbonique. La réaction est versée dans l'eau, acidifiée par 15 ml d'HCl 5N. On extrait par l'acétate d'éthyle, rince à l'eau jusqu'à pH 7, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Après recristallisation dans le mélange hexane/éther, on isole 7,6 g (52,1%) du dérivé attendu, de point de fusion 157°C.

b) 5-Benzyloxy-2-[3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxyphényl]benzimidazole

4,08 g (12,6 mM) de l'acide obtenu à l'exemple 5(a) et 3,23 g (15 mM) de 2-Amino-4-benzyloxyaniline sont placés dans 50 ml d'orthodichlorobenzène. On ajoute alors 50 mg de chlorure d'aluminium, chauffe à 130°C et ajoute ensuite goutte-à-goutte 1,54 ml (17,64 mM) de trichlorure de phosphore. Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 2 h, puis est versé dans l'eau et neutralisé par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 2N. On extrait par l'acétate d'éthyle, rince la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est chromatographié sur silice dans l'éluant dichlorométhane/méthanol (99:1) et recristallisé dans le mélange éthanol/eau pour conduire à 2,7 g (42,7%) du dérivé attendu, de point de fusion 209°C.

EXEMPLE 6

5-Hydroxy-2-[3-(1-méthylcyclohexyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole

2,68 g (5,35 mM) du composé obtenu à l'exemple 5(b) sont hydrogénés dans les conditions décrites à l'exemple 4. On isole, après chromatographie sur silice dans l'éluant dichlorométhane/méthanol (92:8), 1,3 g (75%) du dérivé attendu, de point de fusion 180-185°C.

EXEMPLE 7

5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl]benzimidazole

a) 3-(1-Adamantyl)-4-benzyloxyphenyl benzoate de méthyle

57 g (200 mM) de 3-(1-Adamantyl)-4-hydroxyphenyl benzoate de méthyle sont traités par du bromure de benzyle dans les conditions décrites à l'exemple 5(a), pour conduire à 69,5 g (92,4%) du dérivé attendu, de point de fusion 127°C.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

b) Acide 3-(1-Adamantyl)-4-benzyloxyphényl-benzoïque

69,5 g (184,8 mM) de l'ester obtenu à l'exemple 7(a) sont placés dans 600 ml de n-butanol et sont traités par 31,05 g (554,4 mM) d'hydroxyde de potassium. Le mélange est agité à reflux pendant 1 h puis est évaporé. Le résidu d'évaporation est repris dans l'eau, acidifé par 60 ml d'HCl 10M. Le précipité est filtré et rincé à l'eau jusqu'à pH neutre, pour conduire après séchage, à 59,4 g (88,8%) du dérivé attendu, de point de fusion 251°C.

c) 5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl]benzimidazole

8,69 g (24 mM) de l'acide obtenu à l'exemple 7(b) et 3,97 g (28,8 mM) de 3,4-diaminoanisole, sont traités dans les conditions décrites à l'exemple 5(b), pour conduire après le même traitement, chromatographie sur silice dans le mélange THF/acétate d'éthyle (40:60) et recristallisation dans le mélange éthanol/eau à 3,3 g (29,7%) du dérivé attendu, de point de fusion 251-253°C.

EXEMPLE 8

5-méthoxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole

3,25 g (7 mM) du dérivé obtenu à l'exemple 7(c) sont hydrogénés dans les conditions décrites à l'exemple 4, pour conduire à 1,9 g (72,5%) du dérivé attendu, de point de fusion 315-320°C.

EXEMPLE 9

5-Benzyloxy-2-[3-benzyloxy-4-(1-adamantyl)phényl]benzimidazole

a) 3-Hydroxy-4-(1-adamantyl)benzoate de méthyle

12,16 g (80 mM) de 3-hydroxybenzoate de méthyle et 12,16 g (80 mM) d'adamantanol, dans 160 ml de dichlorométhane sont traités par une addition goutte-à-goutte de 4,37 ml d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant la nuit. Le résidu solide est lavé à l'eau et séché, pour conduire à 18,3 g (79,9%) du dérivé attendu, de point de fusion 244-246°C.

b) Acide 3-Benzyloxy-4-(1-adamantyl)benzoïque

18 g (63 mM) de l'ester obtenu à l'exemple 9(a) sont traités par du bromure de benzyle dans

FEUILLE DE REMPLACEMENT

les conditions décrites à l'exemple 5(a) pour conduire, après le même traitement, à 17,5 g (74%) de 3-Benzyloxy-4-(1-adamantyl)benzoate de méthyle. Le dérivé obtenu est alors saponifié dans les conditions décrites à l'exemple 7(b) pour conduire, après le même traitement, à 13,6 g (96,6%) du dérivé attendu, de point de fusion 240°C.

c) 4-Benzyloxy-2-amino N-[3-benzyloxy-4-(1-adamantyl)benzoyl]aniline

2,7 g (12,7 mM) de 2-Amino-4-benzyloxyaniline et 5 g (12,7 mM) du chlorure de l'acide 3-Benzyloxy-4-(1adamantyl)benzoïque sont traités dans les conditions décrites à l'exemple 1(f) pour conduire, après le même traitement et chromatographie sur silice dans l'éluant acétate d'éthyle/hexane (30:70) à 4,2 g (59,3%) du dérivé attendu, de point de fusion 178°C.

d) 5-Benzyloxy-2-[3-benzyloxy-4-(1-adamantyl)phényl]benzimidazole

4,13 g (7,4 mM) de l'amide obtenu à l'exemple 9(c) sont mis en solution dans 40 ml de xylène et sont traités par 1,55 g (8,14 mM) d'acide para-toluènesulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux une nuit, puis est versé dans l'eau glacée et amené à pH 10 avec du carbonate de potassium. On extrait par l'acétate d'éthyle, rince la phase organique à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium et évapore. On obtient, après chromatographie sur silice dans le dichlorométhane 2,7 g (67,5%) du dérivé attendu, de point de fusion 203°C.

EXEMPLE 10

5-Hydroxy-2-[3-hydroxy-4-(1-adamantyl)phényl]benzimidazole

2,5 g (4,63 mM) du dérivé obtenu à l'exemple 9 sont hydrogénés pendant 8 h dans les conditions décrites à l'exemple 4, pour conduire, après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur RP 18* (Merck), dans l'éluant méthanol/eau (90:10) à 1,05 g (62,9%) du dérivé attendu, de point de fusion 250-252°C.

EXEMPLE 11

5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxyphenyl]benzimidazole

a) 3-(1-Adamantyl)-4-hydroxy-5-méthoxybenzoate de méthyle

12,37 g (68 mM) de 3-méthoxy-4-hydroxybenzoate de méthyle dans 150 ml de dichlorométhane sont traités par 10,33 g (68 mM) d'adamantanol et 3,72 ml d'acide sulfurique concentré, dans les conditions décrites à l'exemple 9(a). Après le même traitement,

* (marque de commerce)

on isole 20,3 g (94,5%) du dérivé attendu, de point de fusion 179°C.

b) 3-(1-Adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxybenzoïque

18,32 g (58 mM) du phénol obtenu à l'exemple 11(a) sont traités par du bromure de benzyle dans les conditions décrites à l'exemple 5(a). Après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice dans l'éulant hexane/éther (90:10), on isole 15,26 g (59,6%) de 3-(1-Adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxybenzoate de méthyle. 15,22 g (37,5 mM) de cet ester, dans 150 ml de méthanol sont traités par 6,3 g d'hydroxyde de potassium et sont chauffés à reflux, pendant une nuit. Après le même traitement qu'à l'exemple 1(d), on isole 13,7 g (93,2%) du dérivé attendu, de point de fusion 229°C.

c) 5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxyphenyl]benzimidazole

4,94 g (12,6 mM) de l'acide obtenu à l'exemple 11(b) sont traités par un mélange de chlorure d'aluminium et de trichlorure de phosphore, dans les conditions décrites à l'exemple 5(b) pour conduire après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice, dans le mélange acétate d'éthyle/hexane (30:70) à 2,6 g (36,2%) du dérivé attendu, de point de fusion 143°C.

EXEMPLE 12

5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxy-5-méthoxyphenyl]benzimidazole

2,39 g (4,2 mM) du dérivé obtenu à l'exemple 11(c) sont hydrogénés dans les conditions décrites à l'exemple 4, pour conduire après le même traitement, suivi d'une chromatographie sur silice dans le mélange dichlorométhane/méthanol (95:5), à 1 g (61%) du dérivé attendu, de point de fusion 227,2°C.

EXEMPLE 13

5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphenyl]benzimidazole

a) 2-Amino-4-benzyloxy N-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxybenz~~amide~~oyl]aniline

3,8 g (10 mM) du chlorure d'acide obtenu à l'exemple ~~8b~~1e, et 2,14 g (10 mM) de 2-Amino-4-benzyloxyaniline sont traités dans les conditions décrites à l'exemple 1(f) pour conduire après le même traitement, suivi d'une recristallisation dans l'éthanol, à 4,8 g (87%) du dérivé attendu, de point de fusion 166-170°C.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

b) 5-Benzyloxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphenyl]benzimidazole

4,5 g (8 mM) du dérivé obtenu à l'exemple 13(a) sont traités par de l'oxychlorure de phosphore, dans les conditions décrites à l'exemple 1(g) pour conduire, après le même traitement, suivi d'une recristallisation dans l'éthanol, à 3,67 g (85%) du dérivé attendu, de point de fusion 265-275°C.

EXEMPLES DE COMPOSITIONS

EXEMPLE 1 : Crème

On a préparé selon les méthodes usuelles une crème à phase continue aqueuse répondant à la formule suivante :

- 4-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole..... 1,00 g
- Alcool cétylique..... 4,00 g
- Monostéarate de glycérol..... 2,50 g
- Stéarate de PEG*50..... 2,50 g
- Vaseline*..... 10,00 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,01 g
- Parahydroxybenzoate de propyle..... 0,01 g
- Eau déminéralisée..... 79,98 g

EXEMPLE 2 : Gel

On a préparé selon les méthodes usuelles un gel ayant la composition suivante :

- 5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole..... 2,00 g
- Alcool éthylique 95 % volume..... 20,00 g
- Hydroxypropyl cellulose..... 2,00 g
- Eau déminéralisée stérile..... 76,00 g

EXEMPLE 3 : Onguent

On a préparé selon les méthodes usuelles un onguent ayant la composition suivante :

- 4-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole..... 5,00 g
- Triglycérides des acides caprique et caprylique..... 49,00 g
- Vaseline*..... 46,00 g

* (marques de commerce)

EXEMPLE 4 : Crème

On a préparé selon les méthodes usuelles une crème à phase continue aqueuse ayant la composition suivante :

- 5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole..... 0,10 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs et de cires et huiles raffinées à base d'hydrocarbures vendu sous la dénomination de "Eucérine anhydre" par la Société BDF..... 40,00 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle..... 0,07 g
- Parahydroxybenzoate de propyle..... 0,08 g
- Eau déminéralisée..... 59,75 g

EXEMPLE 5 : Gélule

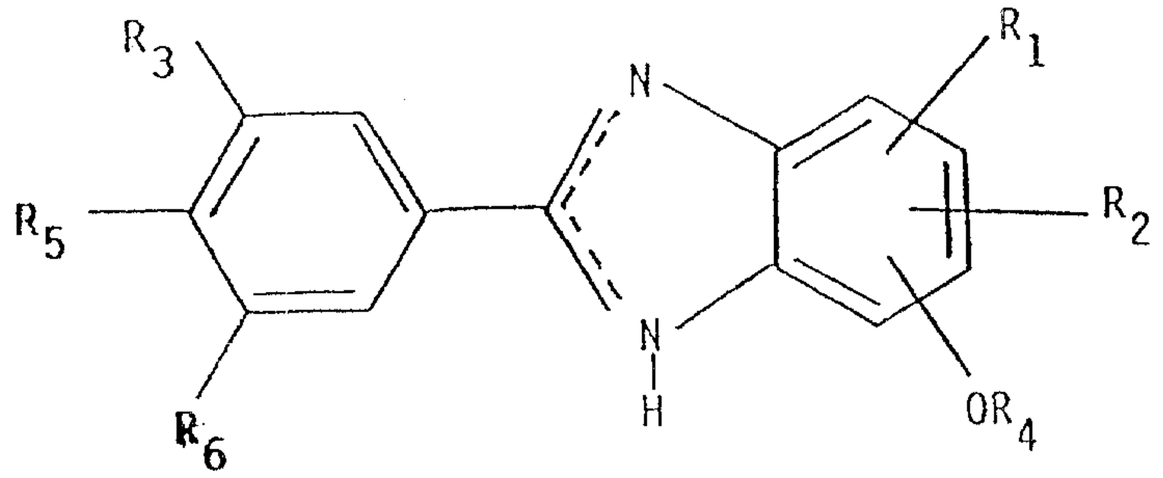
On a préparé une poudre ayant la composition suivante :

- 5-Hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole..... 0,125 g
- Amidon de maïs..... 0,060 g
- Lactose QSP..... 0,300 g

La poudre obtenue est conditionnée dans une gélule dont la paroi est composée de gélatine, de TiO_2 et d'un conservateur.

REVENDICATIONS

1. Dérivé du benzimidazole caractérisé par le fait qu'il répond à la formule générale suivante:



(I)

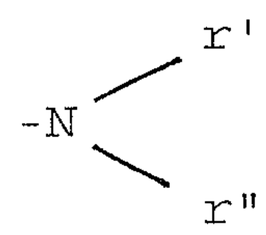
dans laquelle:

R_1 et R_2 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_4, un radical fluoroalkyle inférieur ou un atome d'halogène,

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un halogène, un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical benzyle, ou un radical $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R_7$, PO_3H, SO_3H ou un reste d'acide aminé dérivant de lysine, de glycine ou de l'acide aspartique,

R_7 représente un radical alkyle inférieur, un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone, le radical $-(CH_2)_n-COOH$, n = 1 à 6, ou le radical



r' et r" représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou r' et r" pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons interrompus par un atome d'oxygène ou d'azote, ou un hétérocycle à 6 chaînons interrompus par un atome d'azote en position 4, ce dernier étant substitué par un radical alkyle inférieur, R_5 et R_6, différents, représentent le radical OR_8 ou un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone, ledit radical étant directement lié au noyau phényle par un carbone tertiaire, ledit carbone tertiaire comportant éventuellement un radical méthyle en position 1 dudit radical cycloalkyle, R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle ayant de 2 à 7 atomes de carbone, un radical benzyle, un radical benzyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou un radical benzoyle, et les sels dudit composé obtenu par addition d'un acide ou d'une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que le radical alkyle inférieur est choisi parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, 1-méthylpropyle, 1-éthylpropyle, tertiobutyle, 1,1-diméthyl-propyle et 1-méthyl 1-éthylpropyle.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical fluoroalkyle inférieur est un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 5 atomes de fluor.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'atome d'halogène est le chlore, le brome ou le fluor.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical alcoxy est choisi parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, isopropoxy ou butoxy.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical cycloalkyle mono ou polycyclique, ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié au noyau phényle par un carbone tertiaire, est choisi parmi les radicaux 1-adamantyl et 1-méthylcyclohexyle.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical acyle, ayant de 2 à 7 atomes de carbone, est choisi parmi les radicaux acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle ou pivalyle.

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que les radicaux r' et r" pris ensemble forment un hétérocyle choisi dans le groupe constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino, ou pipérazino substitué en position 4 par un radical alkyle inférieur.

9. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est pris dans le groupe constitué par:

4-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole,

5-hydroxy-2-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl]benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-(1-méthylcyclohexyl)-4-benzyloxyphényl]

benzimidazole,

5-hydroxy-2- [3-(1-méthylcyclohexyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-benzyloxy-4-(1-adamantyl)phényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2- [3-hydroxy-4-(1-adamantyl)phényl] benzimidazole,

5-benzyloxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-benzyloxy-5-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-hydroxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxy-5-méthoxyphényl] benzimidazole,

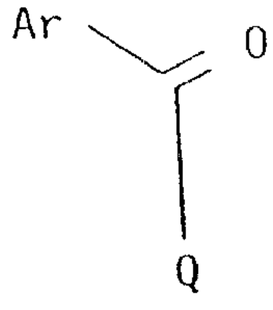
5-benzyloxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-benzyloxyphényl] benzimidazole,

5-méthoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-méthoxyphényl] benzimidazole,

5-acétoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-acétoxyphényl] benzimidazole,

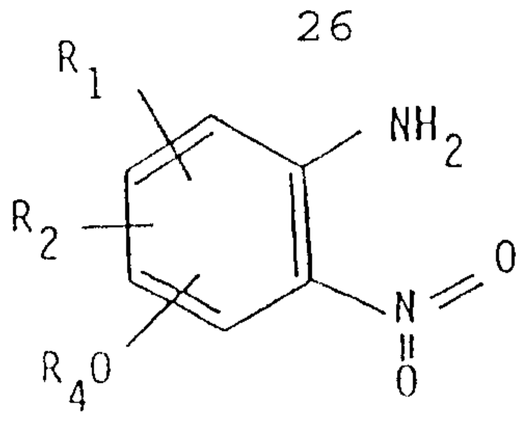
5-acétoxy-2- [3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl] benzimidazole.

10. Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un dérivé d'acide carboxylique aromatique de formule:



(1)

sur une orthonitroaniline de formule:

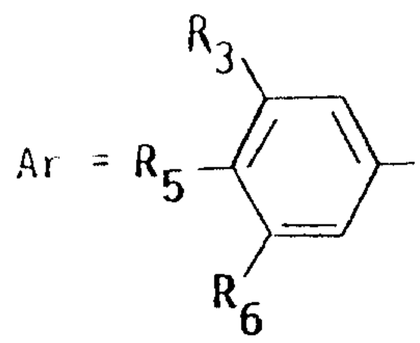


(3)

dans lequel R_1, R_2, R_4 ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1,

Q représente une fonction hydroxy ou un atome de chlore et

Ar représente le radical:



dans lequel:

R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un halogène, un hydroxyle ou un radical alcoxy inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

et

R_5 et R_6, différents, représentent le radical OR_8 ou un radical cycloalkyle mono ou polycyclique ayant de 5 à 12 atomes de carbone, lié au noyau phényle par un carbone tertiaire;

où

R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical acyle ayant de 2 à 7 atomes de carbone, un radical benzyle étant substitué ou non par un ou plusieurs atomes d'halogène ou le radical benzoyle,

la réaction étant effectuée dans la pyridine et que l'on procède ensuite à une réaction de réduction du composé

intermédiaire obtenu puis à une cyclisation par chauffage dans un solvant aromatique et en présence d'un réactif choisi parmi l'acide paratoluènesulfonique ou l'oxychlorure de phosphore.

11. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable approprié pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

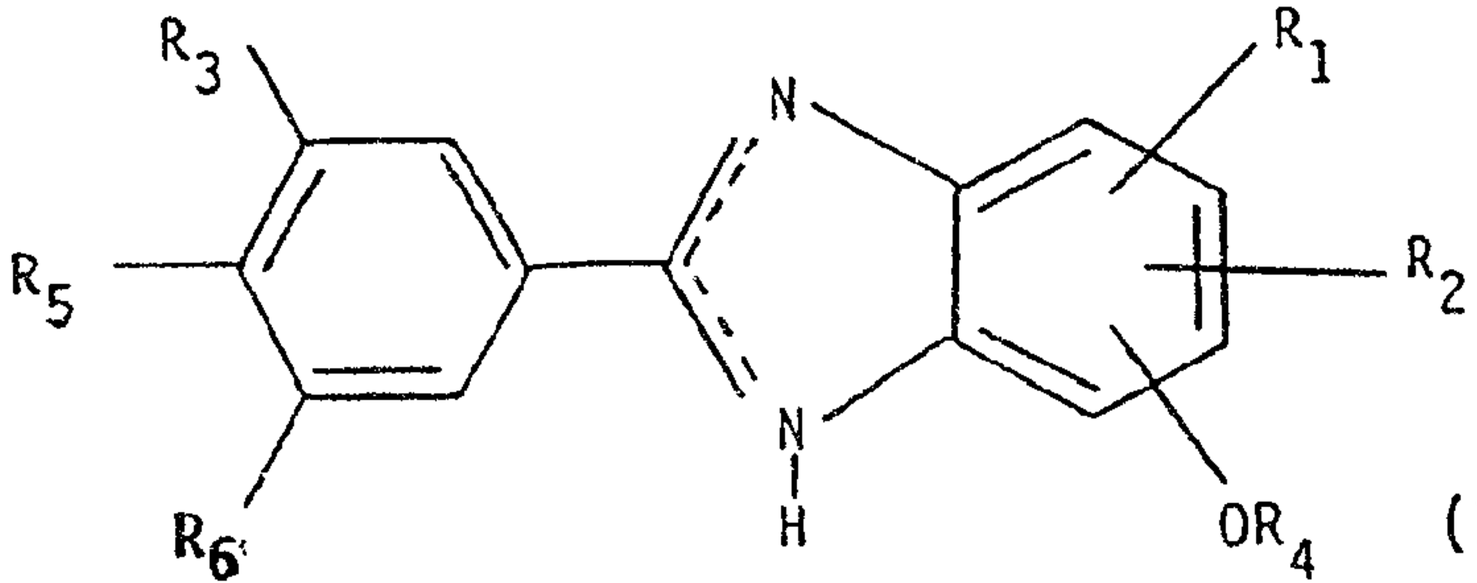
12. Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique et contient de 0,005% à 10% en poids du composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1.

13. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement ou à la prévention des états inflammatoires et/ou immuno-allergiques.

14. Composition cosmétique destinée à prévenir l'aspect inesthétique de la peau, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique approprié au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

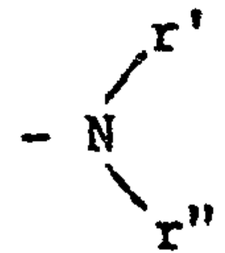
15. Composition cosmétique selon la revendication 14, caractérisée par le fait qu'elle contient le

composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,001 et 5% par rapport au poids total de la composition.



(I)

$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R_7$, PO_3H, SO_3H (II)



(III)